

不同训练时间的有氧运动干预轻中度阿尔茨海默病的临床研究*

燕兰云¹ 王蔚¹ 沈飞飞¹ 杨思雨¹ 王炜¹ 汪琴¹ 王彤² 吴婷^{1,3}

摘要

目的:探讨不同训练时间的有氧运动对轻中度阿尔茨海默病(AD)患者的作用。

方法:将54例AD患者随机分为有氧运动A组(18例)、有氧运动B组(18例)和对照组(18例),有氧运动组采用踩脚踏车的运动方式,接受强度为70%最大运动能力的有氧运动训练,A组每周2h训练,B组每周1h训练,持续6个月。分别在入组前、入组3个月、入组6个月时,采用MMSE、ADAS-cog、Barthel指数、NPI和NPI-D进行AD相关评价。

结果:A组有氧运动能明显改善患者的认知能力和精神神经症状,3个月和6个月时的MMSE评分从基线值 19.1 ± 3.1 分别增加至 21.4 ± 2.5 、 24.2 ± 1.8 ;ADAS-cog评分从基线值 19.9 ± 2.7 分别降低至 17.5 ± 2.2 、 14.9 ± 1.7 ;Barthel指数评分从基线值 35.0 ± 2.8 分别增加至 39.3 ± 2.0 、 43.4 ± 2.2 ;以上差异均有显著性意义($P < 0.05$)。NPI评分变化值3个月时为 -1.8 ± 5.2 ,6个月时为 -1.6 ± 4.2 ,后者有显著性意义($P < 0.05$);NPI-D评分变化值3个月和6个月分别为 -1.9 ± 3.1 和 -1.5 ± 2.6 ,两者均有显著性差异($P < 0.05$)。B组仅在有氧运动早期(3个月时)可改善患者的认知功能($P < 0.05$),MMSE评分从基线值 19.1 ± 2.8 增加至 20.3 ± 2.0 ,ADAS-cog评分从基线值 20.1 ± 2.5 降低至 18.3 ± 2.5 ,对患者日常生活活动能力和精神神经症状无有益影响。Barthel指数与MMSE、ADAS-cog分值的变化无相关关系($r = 0.136$, $r = 0.77$)。

结论:6个月的每周2h的有氧运动较3个月的有氧运动在改善AD患者的认知功能、生活能力、神经精神症状以及对照顾者的困扰评分方面获益较多。

关键词 阿尔茨海默病;有氧运动;认知能力

中图分类号:R749.1,R493 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2015)-08-0771-06

A clinical research of aerobic exercises with different training time in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease/YAN Lanyun, WANG Wei, SHEN Feifei, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2015, 30(8): 771—776

Abstract

Objective: To investigate the effect of aerobic exercises with different training time on mild to moderate Alzheimer's disease patients.

Method: Fifty-four AD patients were divided into aerobic exercise group(A group and B group, 18 patients separately) and control group(18 patients). A group was trained 2h per week, while B group was trained 1h per week, the training lasted 6 months. At the beginning, third month and sixth month of aerobic exercise, every patient was evaluated with MMSE, ADAS-cog, Barthel index, NPI and NPI-D.

Result: After aerobic exercise in A group patient's cognitive ability and mental neurological symptoms improved obviously and the difference was statistically significant($P < 0.05$). After 3 months and 6 months training, the MMSE scores from the baseline 9.1 ± 3.1 increased to 21.4 ± 2.5 and 24.2 ± 1.8 respectively, The ADAS-cog

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2015.08.004

*基金项目:国家自然科学基金(30901578);江苏省“六大人才高峰”第八批高层次人才资助项目项目;江苏省高校“青蓝工程”中青年学术带头人培养对象项目(JX2161015003);江苏省卫生厅“科教兴卫工程”重点人才项目(RC2011072);江苏省卫生厅“科教兴卫工程”开放课题(XK20200905);苏州市科技局科技发展计划项目(SYSD2011044)

1 南京医科大学第一附属医院神经内科,210029; 2 南京医科大学第一附属医院康复医学中心; 3 通讯作者

作者简介:燕兰云,女,住院医师; 收稿日期:2014-08-02

scores from the baseline 19.9 ± 2.7 decreased to 17.5 ± 2.2 and 14.9 ± 1.7 respectively, BI scores from the baseline 35.0 ± 2.8 increased to 39.3 ± 2.0 , 43.4 ± 2.2 , at the end of the third month and sixth month, the changes of NPI scores were -1.8 ± 5.2 and -1.6 ± 4.2 respectively, compared with the baseline, the latter had significant difference ($P<0.05$), the changes of NPI-D scores were -1.9 ± 3.1 and -1.5 ± 2.6 , both had significant differences ($P<0.05$). In B group patient's cognitive ability was improved just at the early phase(3 months). There was no correlation between BI and the changes of MMSE, ADAS-cog.

Conclusion: AD patients after 2h per week aerobic exercise for 6 months could get more benefits on cognitive ability, activities of daily living, mental neurological symptoms and scores of caregivers compared to 3 months of aerobic exercise.

Author's address Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, 210029

Key word Alzheimer's disease; aerobic exercise; cognitive ability

全球痴呆患病率高达3560万且每二十年成倍增长,至2030年将有6570万,2050年时将有1.2亿的痴呆患者^[1]。阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是最常见的痴呆类型,约占所有痴呆病例的60%—70%^[2]。随着中国社会的老龄化,痴呆患病率有逐年上升趋势,从1990年193万至2000年的371万,2010年已高达569万,发病率为6.25%^[3]。AD治疗的花费巨大,将会进一步增加社会和家庭的负担。

目前FDA批准的4种药物已经用于治疗AD的认知障碍,包括三个胆碱酯酶抑制剂(多奈哌齐、加兰他敏和卡巴拉汀)和一个NMDA受体拮抗剂(美金刚)。最近的一项荟萃分析显示,胆碱酯酶抑制剂治疗组ADAS-Cog评分下降,而对照组ADAS-Cog评分增加,两组ADAS-Cog分数平均差显示药物治疗最多在AD引发的认知能力下降方面有一定的延缓疾病进展的作用^[4]。对于AD患者的生活能力、精神症状及对照顾者的困扰方面无改善作用。由于AD的治疗药物不但成本高,而且存在药物副作用致死率增加的风险^[5],因此,AD的治疗急需其他替代的治疗方法。其中有氧运动是行为干预治疗的典型代表,在治疗AD方面有潜在价值。

有氧运动是指运动过程中氧气的利用通过有氧代谢能充分满足能量的需求。包括脚踏车训练、长距离慢跑、游泳及健身操等。有证据表明,有氧运动可通过增加大脑中的神经发生、突触再生和减少 β -淀粉蛋白的沉积的方式改善认知功能^[6]。流行病学研究表明,有氧锻炼可以延迟AD出现^[7-8],而随机对照试验也表明,有氧运动可以改善那些非AD患者的认知障碍和痴呆患者的认知功能^[9-10]。但是,

仅少量研究报告了有氧运动在AD中的应用,主要集中在低强度运动对AD患者的影响^[11-13]。一项研究评估3个月中高强度锻炼对轻中度AD症状患者的影响^[14],我们的前期研究也表明,中高强度有氧运动可以改善AD患者的认知功能,但尚不清楚不同训练时间的有氧运动对AD患者的影响。

1 资料与方法

1.1 试验对象

选取2013年2月至2014年1月门诊就诊以及招募的南京地区阿尔茨海默病患者为受试者。

1.1.1 入选标准:参照Fang Yu的入组标准^[15],年龄在60—80周岁(含);根据DSM-IV标准(American Psychiatric Association 2000)诊断有阿尔茨海默型痴呆;头颅CT或MR在入组前的1年之内进行,且与AD的诊断相符;根据NINCDS/ADRDA标准(Mckhann G, 1984)临床诊断为可能的AD;MMSE评分在12—24分(诊断为轻度或中度痴呆);静息心率100次/min以下;受试者及照顾者签署知情同意书,护理员能够承担监督受试者参加研究的责任;受试者疾病状况稳定;受过足够的教育(小学教育文化程度以上),在发病前有读写和有效沟通的能力;能够合作,愿意完成研究的所有部分,并且有能力独自或在照顾者的帮助下完成。

1.1.2 排除标准:据NINDS-AIREN标准(Roman GC, 1993)目前诊断为可能的血管性痴呆症;据改良的Hachinski缺血量表(MHIS)评分 >4 分;据DSM-IV轴诊断为严重抑郁症、精神分裂症、严重的心肝肺肾等脏器疾病者;其他主要的神经退行性痴

呆症;影响中枢神经系统功能的神经或其他内科疾病,包括中度以上贫血、维生素B₁₂或叶酸缺乏、难以控制的糖尿病、活跃期的甲状腺机能亢进或减退症、脑血管疾病(如TIA、缺血性或出血性卒中、动脉瘤)、CNS感染、酒精性痴呆症、未控制的癫痫、自身免疫性疾病(如多发性硬化);不能配合认知功能检查者(包括失明、失聪、重度语言障碍等);体重<40kg;血压<90/60mmHg, >160/100mmHg,或入组前两周收缩压或舒张压波动大于30mmHg。

1.2 试验步骤

采用随机数字表法将患者随机分为对照组(18例)和有氧运动组(A组18例和B组18例)。

1.2.1 有氧运动组:参考Fang Yu、Kristine^[15-16]等文献中的训练方式,本试验采取患者踩功率车的方法进行有氧运动,此方式简单易操作,自动记录患者的最大心率;运动强度为运动试验中最大心率的70%(中等强度);A组每周2h有氧运动,分3次进行,每次训练持续40min(5min热身,30min靶强度运动,5min整理运动),B组每周1h有氧运动,分2次进行,每次训练持续30min(5min热身,20min靶强度运动,5min整理运动),两组有氧运动均持续6个月。两组均采用渐进性的运动方案,在10d内达到规定运动量。初始运动时间25—30min,运动负荷0.5kg·m,后根据患者主观疲劳感觉,分3—4次将运动时间分别增加到40min和30min(其中热身和整理运动时间不变,主要调整靶强度运动时间),同时一并渐增踏板负荷至1.0kg·m左右(以达到靶心率为准),随后保持这个训练强度至研究结束。受试者来到后先休息至少5min再测量安静血压和安静心率,在靶强度运动结束时测量运动中最大的血压,运动中最大的心率由功率车自动记录。训练过程由治疗师监督,并进行依从性、运动量、主观疲劳程度评分(RPE)等记录。

1.2.2 对照组:对照组患者不参与运动疗法,仅接受和有氧运动组同样的AD药物治疗。3个月和6个月后再给受试者做结束评估。

本研究共纳入早、中期AD患者共54例,其中A组每周2h有氧运动训练18例;B组每周1h有氧运动训练,18例和对照组18例,试验组和对照组在性别、年龄、基线时的量表评分方面具有可比性,两组

间基线期的量表评分差异无显著性意义。试验组患者均接受了完整的运动训练,均达到研究设定的运动强度。受试者人口学和基线时疾病特征见表1。

表1 受试者人口学和基线特征 ($\bar{x}\pm s$)

	A组(N=18)	B组(N=18)	对照组(N=18)
年龄(岁)	72.1±6.1	71.5±5.9	70.6±7.3
女性(%)	55.6	66.7	61.8
BMI	24±2.6	22±4.5	23±3.6
认知障碍受损时间(年)	3.3±2.27	2.8±2.0	3.1±2.1
MMSE	19.2±3.1	19.1±2.8	20.0±1.7
Barthel指数	35±6	33±5	34±4
NPI	11.3±6.3	13.7±8.6	10.5±6.1

注:A组每周2h训练组;B组每周1h训练组

1.3 结果测量

在入组时、3个月和6个月时,分别对有氧运动组和对照组进行认知能力、生活能力、神经精神症状以及神经精神症状对照顾者困扰进行评估。

1.3.1 认知能力的评估:进行简易智力状态检查(MMSE)、AD认知功能评定量表(ADAS-cog)的评估。①MMSE:认知功能障碍的筛查工具,总分为30分,分数越高表示更好的认知功能;②ADAS-cog:用于轻度至中度阿尔茨海默氏病临床试验标准认知的测量结果,总分为70,分数越高表示认知损害更多。包括11个测试:干扰记忆、语言、实践、注意力和其他认知能力的任务。

1.3.2 日常生活活动能力评估:Barthel指数,用于判定患者日常生活活动能力,评分范围为0—100分,得分越低则生活活动能力越差。

1.3.3 神经精神症状评估:神经精神症状问卷(neuropsychiatric inventory, NPI):包括妄想、幻觉、激越、抑郁、焦虑、淡漠、欣快、脱抑制行为、异常动作、夜间行为紊乱、饮食异常12个痴呆常见的精神行为症状,评定症状的发生频率(0—4分)和严重程度(0—3分),计算12项条目得分之和,总分为144分。

1.3.4 神经精神症状对照顾者困扰评估:神经精神症状对照顾者困扰评分(NPI-D),患者的固定照顾者对患者包括妄想、幻觉、激越、抑郁、焦虑、淡漠、欣快、脱抑制行为、异常动作、夜间行为紊乱、饮食异常12个精神行为症状的改变进行评分,每个症状频度(0—4分)与严重程度(0—3分)的乘积为本条目的得分(0—12分),总分144分。

1.4 安全性评价

评价安全性和耐受性评价每4周进行1次,直到第6个月末研究结束。内容包括生命体征、体格检查、实验室检查及心电图。

1.5 统计学分析

采用SPSS 19.0版软件进行统计分析,组内比较采用重复测量的方差分析,组间比较采用单因素方差分析,相关性分析采用Spearman秩相关性分析。 $P<0.05$ 表示差异有显著性意义。所有数据采用了均数±标准差表示。

2 结果

2.1 认知能力的比较

A组有氧运动3个月后MMSE评分较训练前提高($P=0.024<0.05$),ADAS-Cog评分明显下降($P<0.05$),6个月后MMSE评分较3个月时提高($P<$

0.01),ADAS-Cog评分明显下降($P<0.05$),与基线比较均有显著性差异($P<0.05$),与对照组相比较,3个月和6个月时MMSE评分均升高,ADAS-Cog评分均降低,均有显著差异($P<0.01$),6个月时MMSE评分和有显著性意义($P<0.05$)。

B组有氧运动3个月后MMSE评分较训练前提高($P=0.04<0.05$),ADAS-Cog评分下降($P<0.05$),6个月后MMSE评分和ADAS-Cog评分较3个月时无明显变化($P>0.05$),与基线比较均有显著性差异($P<0.05$),与对照组相比较,3个月时MMSE评分和ADAS-Cog评分均无显著差异($P>0.05$),6个月时MMSE评分增加,ADAS-Cog评分降低,两者均有显著性意义($P<0.05$)。MMSE和ADAS-cog评分的平均值及标准差见表2。

2.2 生活活动能力的比较

表2 三组间训练前后MMSE和ADAS-cog评分比较

($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	MMSE评分			ADAS-cog评分		
		基线	3个月	6个月	基线	3个月	6个月
A组	18	19.1±3.1	21.4±2.5 ^{①②}	24.2±1.8 ^{①②}	19.9±2.7	17.5±2.2 ^{①②}	14.9±1.7 ^{①②}
B组	18	19.1±2.8	20.3±2.0 ^①	20.6±1.6 ^②	20.1±2.5	18.3±2.5 ^①	17.6±2.1 ^②
对照组	18	20.6±1.6	20.7±1.1	18.3±1.4 ^①	19.6±2.5	18.8±2.3	21.6±1.9 ^①

①与组内基线比较 $P<0.05$;②与对照组比较 $P<0.05$;A组:每周2h训练组;B组:每周1h训练组

A组有氧运动3个月后Barthel指数较训练前提高($P<0.01$),6个月后Barthel指数较3个月时提高($P<0.01$),与基线比较均有显著性差异($P<0.01$),与对照组相比较,3个月和6个月时Barthel指数均升高,具有显著性意义($P<0.01$)。

B组有氧运动3个月和6个月后Barthel指数无明显变化($P=0.68, P=0.44>0.05$),与基线比较无显著性差异($P>0.05$),与对照组相比较,3个月和6个月后Barthel指数亦均无显著差异($P>0.05$),Barthel指数的平均值及标准差见表3。

2.3 神经精神症状的比较

A组有氧运动3个月后NPI评分较训练前无明显改变($P>0.05$),6个月后NPI评分较3个月时降低($P<0.01$),与基线比较有显著性差异($P<0.01$),与对照组相比较,3个月NPI评分无差异,6个月时NPI评分有显著差异($P<0.01$)。

B组有氧运动3个月和6个月后NPI评分无明显变化($P=0.68, P=0.44>0.05$),与基线比较无显著性差异($P>0.05$),与对照组相比较,3个月和6个月

后NPI评分亦无显著差异($P>0.05$),NPI评分的平均值及标准差见表4。

2.4 神经精神症状对照顾者困扰的比较

A组有氧运动3个月后NPI-D评分较训练前明显降低($P<0.05$),6个月后NPI-D评分较3个月时无明显改变($P>0.05$),与基线比较均降低,有显著性差异($P<0.05$),与对照组相比较,3个月NPI评分无差异($P>0.05$),6个月时NPI评分明显降低,存在显著差异($P<0.01$)。

B组有氧运动3个月和6个月后NPI-D评分无明显变化($P>0.05$),与基线比较无显著性差异($P>0.05$),与对照组相比较,3个月和6个月后NPI评分亦无显著差异($P>0.05$),NPI评分的平均值及标准差见表4。

2.5 有氧运动组Barthel指数变化与MMSE、ADAS-cog分数变化的相关分析

采用Spearman秩相关性分析,结果显示有氧运动组Barthel指数分值的提高与MMSE、ADAS-cog分数的改变之间的相关系数分别为 $r=0.136, r=$

0.77。有氧运动组 Barthel 指数变化与 MMSE、ADAS-cog 分数的变化均不存在线性相关关系。

表3 三组间训练前后 Barthel 指数评分的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	基线	3个月	6个月
A组	18	35.0±2.8	39.3±2.0 ^{①②}	43.4±2.2 ^{①②}
B组	18	34.9±2.5	34.6±2.2	35.6±2.6
对照组	18	33.7±2.9	34.2±2.8	34.2±3.2

①与组内基线评分比较 $P < 0.05$; ②与对照组比较 $P < 0.05$; A组每周2h训练组; B组每周1h训练组

表4 3个月和6个月后 NPI 和 NPI-D 评分的变化值 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NPI 变化值		NPI-D 变化值	
		3个月	6个月	3个月	6个月
A组	18	-1.8±5.2	-1.6±4.2 ^{①②}	-1.9±3.1 ^①	-1.5±2.6 ^{①②}
B组	18	-3.6±5.8	-3.8±4.5	-2.1±3.4	-1.6±2.7
对照组	18	1.1±5.8	3.4±7.0 ^①	0.8±1.4	0.8±2.0

①与组内基线评分比较 $P < 0.05$; ②与对照组比较 $P < 0.05$; A组:每周2h训练组; B组:每周1h训练组

3 讨论

本研究采用随机对照的研究设计,对轻中度痴呆患者进行中等强度的有氧运动,研究表明,每周2h的有氧运动较每周1h的有氧运动在改善患者的认知功能、生活能力、神经精神症状以及对照顾者的困扰评分方面更有意义,每周1h的有氧运动仅在早期可以改善患者的认知能力(MMSE评分较基线水平降低和ADAS-cog评分较基线水平升高),长期的这种训练对患者的认知能力、生活能力、精神症状以及对照顾者的困扰评分并无获益,表明有氧运动不仅需要达到运动强度的要求,还需要保证有效的有氧运动的时间,这个时间不应低于每周2h,而且6个月的每周2h的有氧运动较3个月的有氧运动在改善生活能力、神经精神症状以及对照顾者的困扰评分方面获益较多。对照组患者在入组6个月时,MMSE评分平均值降低,ADAS-cog平均值增高,NPI评分平均值增高,有显著性差异,符合阿尔茨海默病的进程,而每周1h的有氧运动组在训练结束后仍能维持3个月时的分值,说明有氧运动的效应有一定的持续性。相关分析表明生活活动能力的提高与MMSE评分的提高以及ADAS-cog评分的提高均无明显的线性相关关系,表明MMSE和ADAS-cog评分并非是生活活动能力的重要因素,尚有其他因素参与其中,有待于进一步的研究证实其他的因素。有氧运动的方式有多种,Winchester J所报道

的研究^[17]中,多数患者采用的是步行锻炼的方式,每周2h的步行锻炼较每周1h的步行锻炼可以明显提高MMSE评分,我们的研究结果与其相符,但与其研究不同点是我们对于每次有氧运动的时间和强度都做了较为详细的规定。一项6个月的步行有氧运动研究^[18]结果显示,有氧运动可以提高改善患者的MMSE评分和Barthel指数评分,但是对患者的血压、血糖基本无明显影响。Yu F^[15]学者也报道的类似的研究,显示6个月的脚踏车有氧运动可以改善AD患者的精神症状以及减轻照顾者的压力。最新的一项研究采用了中高强度的有氧运动对轻中度痴呆患者进行评估^[19],显示该项有氧运动的方式具有较高的接受性、患者依从性较好,入组率和保留率均较高,再一次证实了有氧运动在临床实践中具有较高的可行性。

相对于其他疗法,有氧运动在改善认知功能方面有更好的作用,主要与海马齿状核的神经再生有关^[20]。动物实验研究也显示,有氧运动不仅可以维持白质结构的完整^[21],还可以增加神经生长因子如BDNF、IFG-1和VEGF的数量,这些生长因子可以透过血脑屏障,刺激神经再生和血管再生^[22]。研究均证实有氧运动可以增加海马的体积,同时增加了脑部血流和毛细血管密度^[23-24]。更为重要的是,有氧运动可以降低A β 的沉积尤其是对于APOE4阳性的个体^[25],此外,有氧运动能通过降低血压,减少脂质沉积和炎症因子的产生,避免过度肥胖来保护血管,降低AD患者认知功能进一步恶化的风险^[26]。因此,有氧运动在AD的非药物治疗方面有着重要的潜在应用价值。

我们的前期研究显示,中等强度和高等强度的有氧运动均可以改善患者的认知功能。本研究表明,有氧运动在减少认知下降、生活活动能力下降和改善精神症状以及降低对照顾者的困扰方面扮演重要的角色,但研究存在一定的局限性,首先,选取的样本量较少;其二,训练方式单一,有氧运动强度限定为中度,无法观察其他强度的有氧运动对AD患者功能的影响。

现阶段AD的治疗大多数仍限于较单一的药物治疗模式,且治疗花费代价大而效果有限,随着有氧运动研究增多,也越来越多被人们重视。本研究中

也证实了维持每周2h中等强度的有氧运动可以改善AD患者的认知功能,因此AD患者进行有氧运动是有效的而且也是非常必要的,为AD患者提供一种行之有效的非药物治疗方案,为AD患者的康复治疗提供理论研究依据。

参考文献

- [1] Prince M, Bryce R, Albanese E, et al. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis[J]. *Alzheimers Dement*, 2013, 9(1):63—75.
- [2] Reitz C, Brayne C, Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer disease[J]. *Nat Rev Neurol*, 2011, 7(3):137—152.
- [3] Chan KY, Wang W, Wu JJ, et al. Global Health Epidemiology Reference Group (GHERG). Epidemiology of Alzheimer's disease and other forms of dementia in China, 1990-2010: a systematic review and analysis[J]. *Lancet*, 2013, 381(9882):2016—2023.
- [4] Tan CC, Yu JT, Wang HF, et al. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, rivastigmine, and memantine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 41(2):615—631.
- [5] Bond M, Rogers G, Peters J, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (review of Technology Appraisal No. 111): a systematic review and economic model[J]. *Health Technol Assess*, 2012, 16(21):1—470.
- [6] Cotman CW, Berchtold NC. Physical activity and the maintenance of cognition: Learning from animal models[J]. *Alzheimers Dement*, 2007, 3(2 Suppl) :S30—S37.
- [7] Andel R, Crowe M, Pedersen NL, et al. Physical exercise at midlife and risk of dementia three decades later: A population-based study of Swedish twins[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2008, 63(1):62—66.
- [8] Fratiglioni L, Paillard-Borg S, Winblad B. An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia[J]. *Lancet Neurology*, 2004, 3(6) :343—353.
- [9] Etnier JL, Nowell PM, Landers DM, et al. A meta-regression to examine the relationship between aerobic fitness and cognitive performance[J]. *Brain Res Rev*, 2006, 52(1) : 119—130.
- [10] Carvalho A, Rea IM, Parimon T, et al. Physical activity and cognitive function in individuals over 60 years of age: a systematic review[J]. *Clin Interv Aging*, 2014, 9:661—682.
- [11] Rolland Y, Pillard F, Klapouszczak A, et al. Exercise program for nursing home residents with Alzheimer's disease: a 1-year randomized, controlled trial[J]. *Am Geriatr Soc*, 2007, 55(2): 158—165.
- [12] Santana-Sosa E, Barriopedro MI, López-Mojares LM, et al. Exercise training is beneficial for Alzheimer's patients[J]. *Int J Sports Med*, 2008, 29(10): 845—850.
- [13] Steinberg M, Leoutsakos JM, Podewils LJ, et al. Evaluation of a homebased exercise program in the treatment of Alzheimer's disease: the Maximizing Independence in Dementia (MIND) study[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2009, 24(7): 680—685.
- [14] Frederiksen KS, Sobol N, Beyer N, et al. Moderate-to-high intensity aerobic exercise in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a pilot study[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2014 Apr 15. doi: 10.1002/gps.4096. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24733599.
- [15] Yu F, Thomas W, Nelson NW, et al. Impact of 6-month aerobic exercise on Alzheimer's symptoms[J]. 2013 Dec 11. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24652914.
- [16] Hoffmann K, Frederiksen KS, Sobol NA, et al. Preserving cognition, quality of life, physical health and functional ability in Alzheimer's disease: the effect of physical exercise (ADEX trial): rationale and design[J]. *Neuroepidemiology*, 2013, 41(3-4):198—207.
- [17] Winchester J, Dick MB, Gillen D, et al. Walking stabilizes cognitive functioning in Alzheimer's disease (AD) across one year[J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2013, 56(1):96—103.
- [18] Venturelli M, Scarsini R, Schena F. Six-month walking program changes cognitive and ADL performance in patients with Alzheimer[J]. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 2011, 26(5):381—388.
- [19] Frederiksen KS, Sobol N, Beyer N, et al. Moderate-to-high intensity aerobic exercise in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a pilot study[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2014 Apr 15. doi: 10.1002/gps.4096. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24733599.
- [20] van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus[J]. *Nat Neurosci*, 1999, 2(3): 266—270.
- [21] Gons RA, Tuladhar AM, de Laat KF, et al. Physical activity is related to the structural integrity of cerebral white matter[J]. *Neurology*, 2013, 81(11): 971—976.
- [22] Lopez-Lopez C, LeRoith D, Torres-Aleman I. Insulin-like growth factor 1 is required for vessel remodeling in the adult brain[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101 (26): 9833—9838.
- [23] Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(7): 3017—3022.
- [24] Pereira AC, Huddleston DE, Brickman AM, et al. An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(13): 5638—5643.
- [25] Head D, Bugg JM, Goate AM, et al. Exercise Engagement as a Moderator of the Effects of APOE Genotype on Amyloid Deposition[J]. *Arch Neurol*, 2012, 69(5):636—643.
- [26] Kramer AF, Erickson KI. Capitalizing on cortical plasticity: influence of physical activity on cognition and brain function[J]. *Trends Cognit Sci*, 2007, 11(8):342—348.